

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 8月28日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-257435

[ST.10/C]:

[JP2001-257435]

出 願 人

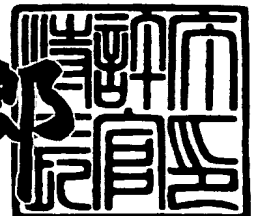
Applicant(s):

三共株式会社

2002年 8月16日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2002-3062846

【書類名】 特許願

【整理番号】 2001113SC

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/015

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

    【氏名】 佐田 登志夫

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

    【氏名】 稲葉 寿守

【特許出願人】

    【識別番号】 000001856

    【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100081400

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

    【識別番号】 100092716

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 010216

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 9704937

    【包括委任状番号】 9704935

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を含有する医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

【請求項2】

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤が、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン又はテルミサルタンである請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤が、ロサルタン又はオルメサルタンである請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤が、オルメサルタンである請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】

ACAT阻害剤が、FR-129169、CI-1011、F-1394、F-12511、T-2591、FCE-28654、K-10085、HL-004、NTE-122、FR-186054、

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又は

N-(1-ペンチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルエタンアミド若しくはその薬理上許容される塩である、請求項1乃至4より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である請求項1乃至4より選択されるいずれか一項に記載の医薬

組成物。

【請求項 7】

オルメサルタンと N - ( 1 - オクチル - 5 - カルボキシメチル - 4 , 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

【請求項 8】

動脈硬化症の予防又は治療のための、請求項 1 乃至 7 より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

虚血性心疾患の予防又は治療のための、請求項 1 乃至 7 より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤と酵素アシルコエンザイム A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ（以下、A C A T と省略する。）阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物、及び、動脈硬化症或いは虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に起因する疾患の予防又は治療のために同時に又は時間を置いて別々に投与する為の上記医薬組成物に関する。

【 0 0 0 2 】

また、本発明は、アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤と A C A T 阻害剤を含有する医薬組成物の薬理的に有効な量を温血動物（特に、人）に投与することにより、動脈硬化症或いは虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に起因する疾患を予防又は治療する方法に関する。

【 0 0 0 3 】

【従来の技術】

食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い、アテローム性動脈硬化症は増加の一途を辿っている。アテローム性動脈硬化症は、虚血性心疾患（心筋梗塞、不安定狭

心症、虚血性突然死）、虚血性脳疾患（脳梗塞、脳内出血等）、末梢循環不全症等の主因となる。また、アテローム性動脈硬化症をもたらす危険因子としては、高脂血症（特に、高コレステロール血症）のほか、高血圧症、インスリン抵抗性に基づく糖代謝異常を挙げることができる。また、これらの危険因子は合併症（シンドロームX）として発病する場合が多く、互いに病因が絡みあっていると考えられており〔ダイアビートイス，第37巻，第1595頁（1988年）[Diabetes, 37, 1595 (1988)]〕、その有効な予防法及び治療法が求められている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を含有する医薬組成物について鋭意研究を行った結果、各々の薬剤を単剤で投与するよりも、上記2剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与することにより、優れた動脈硬化進展抑制効果を有し、毒性も弱いため、温血動物（特に、人）に対する、動脈硬化症或いは虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に由来する疾患の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）に有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、

(1) アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物に関する。

【0006】

上記医薬組成物において、好適には、

(2) アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤が、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン又はテルミサルタンである医薬組成物、

(3) アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤が、ロサルタン又はオルメサルタンである医薬組成物、

(4) アンジオテンシン II 受容体拮抗剤が、オルメサルタンである医薬組成物、

(5) ACAT阻害剤が、FR-129169、CI-1011、F-1394、F-12511、T-2591、FCE-28654、K-10085、HL-004、NTE-122、FR-186054、

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又は

N-(1-ペンチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルエタンアミド若しくはその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(6) ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である医薬組成物を挙げる事ができる。

【0007】

また、有効成分のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を(2)-(4)からなる群から選択し、有効成分のACAT阻害剤を(5)-(6)からなる群から選択し、これらを任意に組合せて得られる医薬組成物も好適であり、例えば、以下のものをあげることができる。

(7) 有効成分のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤が、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン又はテルミサルタンであり、有効成分のACAT阻害剤が、FR-129169、CI-1011、F-1394、F-12511、T-2591、FCE-28654、K-10085、HL-004、NTE-122、FR-186054、

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又は

N-(1-ペンチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルエタンアミド若しくはその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(8) 有効成分のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤が、ロサルタン又はオルメサルタンであり、有効成分のACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カル

ボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド若しくはその薬理上許容される塩である医薬組成物、又は

(9) 有効成分のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤が、オルメサルタンであり、有効成分の A C A T 阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド若しくはその薬理上許容される塩である医薬組成物。

# 【0008】

本発明の医薬組成物における有効成分の一つである「アンジオテンシン II 受容体拮抗剤」は、アンジオテンシン II が細胞膜上のアンジオテンシン II 受容体に結合し拮抗することにより、アンジオテンシン II が有する血管収縮等の薬理作用を抑制する薬剤であり、本来、血圧降下剤として使用される。そのようなアンジオテンシン II 受容体拮抗剤としては、例えば、

特開昭 6 3 - 2 3 8 6 8 号公報 (米国特許第 5, 1 3 8, 0 6 9 号公報) に記載された一般式 (I) を有する化合物又はその薬理上許容される塩 (好適にはロサルタンであり、その化学名は、2-ブチル-4-クロロ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イルメチル]-1H-イミダゾール-5-メタノールであり、本発明のロサルタンは、その薬理上許容される塩 (ロサルタン・カリウム塩等) も包含する。)、

特表平 4 - 5 0 6 2 2 2 号公報 (W O 9 1 / 1 4 6 7 9 号公報) に記載された一般式 (I) を有する化合物又はその薬理上許容される塩 (好適にはイルベサルタンであり、その化学名は、2-N-ブチル-4-スピロシクロペンタン-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イルメチル]-2-イミダゾリン-5-オンであり、本発明のイルベサルタンは、その薬理上許容される塩も包含する。)、

特開平 4 - 2 3 5 1 4 9 号公報 (E P 公開第 4 3 3 9 8 3 号公報) に記載された一般式 (I) を有する化合物、そのエステル又はその薬理上許容される塩 (好適にはバルサルタンであり、その化学名は、(S)-N-バレリル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イルメチル]バリンであり、本発明のバルサルタンは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容



される塩も包含する。}、

、特開平 4 - 3 6 4 1 7 1 号公報（米国特許第 5, 1 9 6, 4 4 4 号公報）に記載された一般式（I）を有するカルボン酸誘導体、そのエステル又はその薬理上許容される塩〔好適にはカンデサルタンであり、その化学名は、1 - （シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル 2 - エトキシ - 1 - [2' - （1 H - テトラゾール - 5 - イル）ビフェニル - 4 - イルメチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシレートであり、本発明のカンデサルタンは、そのカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体の薬理上許容されるエステル（TCV - 1 1 6 等）又はその薬理上許容される塩も包含する。}、

特開平 5 - 7 8 3 2 8 号公報（米国特許第 5, 6 1 6, 5 9 9 号公報）に記載された一般式（I）を有するカルボン酸誘導体、そのエステル又はその薬理上許容される塩〔好適にはオルメサルタンであり、その化学名は、（5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキサレン - 4 - イル）メチル 4 - （1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル） - 2 - プロピル - 1 - [2' - （1 H - テトラゾール - 5 - イル）ビフェニル - 4 - イルメチル] イミダゾール - 5 - カルボキシレートであり、本発明のオルメサルタンは、そのカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体の薬理上許容されるエステル（CS - 8 6 6 等）又はその薬理上許容される塩も包含する。}、

特開平 4 - 3 4 6 9 7 8 号公報（米国特許第 5, 5 9 1, 7 6 2 号公報、EP 公開第 5 0 2, 3 1 4 号公報）に記載された一般式（I）を有する化合物、そのエステル又はその薬理上許容される塩〔好適にはテルミサルタンであり、その化学名は、4' - [[2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - （1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル） - ベンズイミダゾール - 1 - イル] メチル] - ビフェニル - 2 - カルボキシレートであり、本発明のテルミサルタンは、そのカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体の薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。}

等のビフェニルテトラゾール化合物又はビフェニルカルボン酸化合物を挙げることができ、好適には、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン又はテルミサルタンであり、更に好適には、ロサルタン又

はオルメサルタンであり、最も好適には、オルメサルタンである。

【0009】

本発明の医薬組成物の有効成分の一つである「ACAT阻害剤」は、酵素アシルコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）を阻害する薬剤であり、その結果コレステロールを低下させるだけでなく、血管壁の動脈硬化病変へ直接作用し、マクロファージの泡沫細胞化（細胞内へのコレステロール蓄積）を抑制することから、本来、動脈硬化症の治療薬若しくは予防薬として使用される。そのようなACAT阻害剤としては、例えば、

WO92/09561号公報に記載された一般式（I）を有する化合物〔好適にはFR-129169であり、その化学名は、（±）-N-（1，2-ジフェニルエチル）-2-オクチルオキシフェニルアセトアミドである。〕、

特表平8-510256号公報（WO94/26702号公報、米国特許第5，491，172号公報）に記載された一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適にはCI-1011であり、その化学名は、2，6-ジイソプロピルフェニル〔（2，4，6-トリイソプロピルフェニル）アセチル〕スルファメートであり、本発明のCI-1011は、その薬理上許容される塩も含有する。〕、

EP公開第421441号公報（米国特許第5，120，738号公報）に記載された一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適にはF-1394であり、その化学名は、（1S，2S）-2-〔3-（2，2-ジメチルプロピル）-3-ノニルウレイド〕シクロヘキサン-1-イル-3-〔（4R）-N-（2，2，5，5-テトラメチル-1，3-ジオキサン-4-カルボニル）アミノ〕プロピオネートであり、本発明のF-1394は、その薬理上許容される塩も含有する。〕、

特表2000-500771号公報（WO97/19918号公報、米国特許第5，990，173号公報）に記載された化合物又はその薬理上許容される塩〔好適にはF-12511であり、その化学名は、（S）-2'，3'，5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセタアニリドであり、本発明のF-12511はその薬理上許容される塩も含有する。〕、

特開平10-195037号公報（EP特許第790240号公報、米国特許第5,849,732号公報）に記載された一般式（1）を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適にはT-2591であり、その化学名は、1-（3-*t*-ブチル-2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル）-3-（2-シクロヘキシルエチル）-3-（4-ジメチルアミノフェニル）ウレアであり、本発明のT-2591はその薬理上許容される塩（塩酸塩等）も包含する。〕、

WO96/26948号公報に記載された一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩（好適にはFCE-28654であり、その化学名は、1-（2,6-ジイソプロピルフェニル）-3-〔（4*R*,5*R*）-4,5-ジメチル-2-（4-フォスフォノフェニル）-1,3-ジオキサラン-2-イルメチル〕ウレアであり、本発明のFCE-28654はその薬理上許容される塩も包含する。）〕、

WO98/54153号公報（EP特許第987254号公報）に記載された一般式（I）を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその溶媒和物（好適にはK-10085であり、その化学名は、N-〔2,4-ビス（メチルチオ）-6-メチル-3-ピリジル〕-2-〔4-〔2-（オキサゾール〔4,5-*b*〕ピリジン-2-イルチオ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕アセトアミドであり、本発明のK-10085はその薬理上許容される塩又はその溶媒和物も含有する。）〕、

WO92/09572号公報（EP特許第559898号公報、米国特許第5,475,130号公報）に記載された一般式（I）を有する化合物〔好適にはHL-004であり、化学名は、N-（2,6-ジイソプロピルフェニル）-2-テトラデシルチオアセトアミドである。〕、

特開平7-82232号公報（EP特許第718281号公報）に記載された一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩（好適にはNTE-122であり、その化学名は、トランス-1,4-ビス〔〔1-シクロヘキシル-3-（4-ジメチルアミノフェニル）ウレイド〕メチル〕シクロヘキサンであり、本発明のNTE-122はその薬理上許容される塩も包含する。）〕、

特表平10-510512号公報（WO96/10559号公報）に記載された

化合物又はその薬理上許容される塩〔好適にはFR-186054であり、その化学名は、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレアであり、本発明のFR-186054は、その薬理上許容される塩も包含する。〕、WO96/09287号公報(E P特許第0782986号公報、米国特許第5,990,150号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、N-(1-イソブチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドであり、本発明の上記化合物は、その薬理上許容される塩も包含する。〕、

WO97/12860号公報(E P特許第0866059号公報、米国特許第6,063,806号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドであり、本発明の化合物はその薬理上許容される塩(硫酸塩等)〕を挙げることができる。

## 【0010】

そのようなACAT阻害剤において好適には、FR-129169、CI-1011、F-1394、F-12511、T-2591、FCE-28654、K-10085、HL-004、NTE-122、FR-186054、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド、又はN-(1-ペンチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルエタンアミドであり、最も好適には、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドである。

## 【0011】

上記における「薬理上許容される塩」は、有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及び／又はACAT阻害剤が、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、各々塩にすることができるので、その塩

を示す。

【0012】

塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0013】

一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0014】

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びACAT阻害剤は、その分子内に不斉炭素原子が存在する場合、種々の異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式で示されている。従って、本発明はこれらの異性体および

これらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

【0015】

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACAT阻害剤は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

【0016】

本発明の医薬組成物は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤とACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物である。

【0017】

本発明に於いて、「同時に」投与する、とは、ほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の組成物として投与するのが好ましい。

【0018】

本発明に於いて、「時間を置いて別々に」投与する、とは、異なった時間に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、最初に、ACAT阻害剤を投与し、次いで、決められた時間後に、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与したり、或いは、最初にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与し、次いで、決められた時間後に、ACAT阻害剤を投与したりすることをいう。

【0019】

【発明の実施の形態】

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤は、例えば、特開昭63-23868号公報（米国特許第5,138,069号公報）、特表平4-506222号公報（WO91/14679号公報）、特開平4-235149号公報（EP公開第433983号公報）、特開平4-364171号公報（米国特許第5,196,444号公報）、特開平5-78328号公報（米国特許第5,616,599号公報）、特開平4-346978号公報（米国特許第5,591,762号公報、EP公開第502,314号公報）に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

## 【0020】

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるACAT阻害剤は、例えば、WO 92/09561号公報、特表平8-510256号公報(WO94/26702号公報、米国特許第5,491,172号公報)、EP公開421441号公報(米国特許第5,120,738号公報)、特表2000-50771号公報(WO97/19918号公報、米国特許第5,990,173号公報)、特開平10-195037号公報(EP特許第790240号公報、米国特許第5,849,732号公報)、WO96/26948号公報、WO98/54153号公報(EP特許第987254号公報)、WO92/09572号公報(EP特許第559898号公報、米国特許第5,475,130号公報)、特開平7-82232号公報(EP特許第718281号公報)、特表平10-510512号公報(WO96/10559号公報)、WO96/09287号公報(EP特許第0782986号公報、米国特許第5,990,150号公報)、WO97/12860号公報(EP特許第0866059号公報、米国特許第6,063,806号公報)に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

## 【0021】

本発明の、アンジオテンシンII受容体拮抗剤とACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、動脈硬化に対して優れた進展抑制効果を有し、毒性も弱いため、動脈硬化症或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に由来する疾患の予防薬又は治療薬(特に、治療薬)として有用である。尚、本発明のアンジオテンシンII受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤は、それらが組み合わせられ使用されることより、各々単剤で投与された場合に比べ、優れた効果を示す。

## 【0022】

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンII受容体拮抗剤とACAT阻害剤は、上述したとおり、各々単独で別々の単位投与形態に、又は混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。

## 【0023】

本発明の医薬組成物を、上記疾患の予防薬又は治療薬として使用する場合には

、本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗剤とA C A T阻害剤を、各々それ自体或いは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

#### 【0024】

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸水素カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D Lロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベン



ザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

## 【 0 0 2 5 】

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤と A C A T 阻害剤の投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得る。

## 【 0 0 2 6 】

その投与量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限 0. 1 mg（好適には 0. 5 mg）、上限 1 0 0 0 mg（好適には 5 0 0 mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限 0. 0 1 mg（好適には 0. 0 5 mg）、上限 1 0 0 mg（好適には 5 0 mg）を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて、同時に又は時間を置いて別々に投与することができる。

## 【 0 0 2 7 】

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤と、A C A T 阻害剤の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、例えばアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤と A C A T 阻害剤の投与量比率は、重量比で、1 : 5 0 0 乃至 5 0 0 : 1 の範囲内であり得る。

## 【 0 0 2 8 】

## 【実施例】

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

## 実施例 1

## 大動脈病変面積の測定

16週齢の W H H L (Watanabe heritable hyperlipidemic) ウサギ(ワタナベ遺伝性高脂血ウサギ)をコントロール群(5%アラビアゴム水溶液投与)、オルメサルタン(0.5mg/kg)投与群、化合物 A (20mg/kg)投与群、オルメサルタン(0.5mg/kg)/化合物 A (20mg/kg)併用群の4群(各群12~13例)にわけ、24週間薬物を経口投与した

。24週目に動物を解剖し、大動脈内腔面積及び、大動脈内腔面上の動脈硬化病変面積を測定し、動脈硬化病変面積率〔（動脈硬化病変面積／大動脈内腔面積）×100（％）〕を算出した。結果を下記表1に示す。表1中、化合物Aは、N-（1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル）-2,2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩を示す。

【0029】

【表1】

投与群	動脈硬化病変面積率（％）
コントロール群	59.7
オルメサルタン投与群	49.3
化合物A投与群	59.0
オルメサルタン+化合物A併用群	46.2

【0030】

上記結果より、オルメサルタン投与群は動脈硬化病変面積を減縮させたが、化合物A投与群では、動脈硬化病変面積はほとんど減縮させなかった。しかしながら、オルメサルタンと化合物Aを併用した投与した結果、各々単剤の投与群よりも動脈硬化病変面積を減縮させたことから、優れた動脈硬化進展抑制効果を有することが明らかである。

【0031】

また、実施例1と同様の系において、大動脈の薄切切片を用いてエラスチカマッソン染色及び免疫組織化学染色を行い、内膜肥厚度（病変面積率）、病変部細胞外基質面積率、病変部平滑筋面積率、病変部浸潤白血球面積率、大動脈組織の脂質量を測定することにより、オルメサルタンと化合物Aの併用群は、優れた動脈硬化進展抑制効果を示す。

製剤例1

錠剤

オルメサルタン	5 0 . 0 m g
化合物 A	1 0 . 0 m g
乳糖	1 1 3 . 0 m g
トウモロコシデンプン	2 5 . 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	<u>2 . 0 m g</u>
	2 0 0 m g

上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。

【0032】

また、上記処方中、化合物Aは、N-（1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩を示す。

【0033】

【発明の効果】

本発明の、アンジオテンシンII受容体拮抗剤とACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、優れた動脈硬化進展抑制効果を有し、毒性も弱いため、温血動物（特に、人）に対する、動脈硬化症或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に由来する疾患を予防又は治療するための医薬組成物として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

本発明は、優れた動脈硬化進展抑制効果を有する医薬組成物を提供する。

【解決手段】

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-257435
受付番号	50101255584
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成13年 8月29日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成13年 8月28日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日 1990年 8月15日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号  
氏 名 三共株式会社